



Análise das características da Adenomiose e Miomatose Uterina: uma revisão narrativa

Analysis of the characteristics of Uterine Adenomyosis and Myomatosis: a narrative review

Análisis de las características de la Adenomiosis y Miomatosis Uterina: una revisión narrativa

Mila Schiavini Beiriz Santos¹, Anna Luiza Guimarães Fraga¹, Manuela de Oliveira Marinho¹, Vanessa Silva Trambaioli¹, Karina Sousa dos Santos¹, Lucas da Silva Venito¹, Mayara Affonso São Roque¹, Osvaldo Luiz Aranda¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da Adenomiose e da Miomatose Uterina. **Revisão bibliográfica:** Os sangramentos uterinos anormais são queixas ginecológicas comuns nos consultórios de ginecologia, podendo ter como causas a Adenomiose Uterina ou a Miomatose Uterina. Essas doenças podem atingir mulheres de todas as idades, sendo atualmente cada vez mais diagnosticadas em mulheres jovens. Ambas as patologias possuem difícil diagnóstico por terem seus sintomas muito semelhantes a outras doenças, entretanto, podem também ser diagnóstico diferencial uma da outra. Sintomas como hipermenorreia, infertilidade, dor e anemia são comuns de serem encontrados nessas disfunções, afetando a qualidade de vida das mulheres fisicamente e emocionalmente. **Considerações finais:** A miomatose uterina e a adenomiose possuem inúmeras etiologias que ainda não foram bem difundidas, ademais, é necessário buscar um rápido, eficaz e conclusivo diagnóstico para realizar o tratamento adequado com o intuito de melhorar a vida das mulheres que sofrem com essas doenças. A rápida identificação da doença e tratamento tem como benefício evitar traumas, medicações e procedimentos cirúrgicos desnecessários que ocorrem quando não se tem um diagnóstico correto e preciso.

Palavras-chave: Adenomiose uterina, Miomatose uterina, Sangramento anormal uterino.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Adenomyosis and Uterine Myomatosis. **Bibliographic Review:** Abnormal uterine bleeding are common gynecological complaints in gynecology clinics, and may be caused by Uterine Adenomyosis or Uterine Myomatosis. These diseases can affect women of all ages, and are increasingly diagnosed in young women. Both pathologies are difficult to diagnose because their symptoms are very similar to other diseases, however, they can also be a differential diagnosis of each other. Symptoms such as hypermenorrhea, infertility, pain and anemia are common to be found in these disorders, affecting

¹Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

women's quality of life physically and emotionally. **Final considerations:** Uterine myomatosis and adenomyosis have numerous etiologies that have not yet been well disseminated, in addition, it is necessary to seek a quick, effective and conclusive diagnosis to perform the appropriate treatment to improve the lives of women who suffer from these diseases. The rapid identification of the disease and treatment has the benefit of avoiding traumas, medications and unnecessary surgical procedures that occur when there is no correct diagnosis.

Keywords: Uterine adenomyosis, Uterine myomatosis, Abnormal uterine bleeding.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características de la Adenomiosis y Miomatosis Uterina. **Revisión bibliográfica:** El sangrado uterino anormal es una queja ginecológica común en las clínicas de ginecología y puede ser causado por adenomiosis uterina o miomatosis uterina. Estas enfermedades pueden afectar a mujeres de todas las edades y se diagnostican cada vez más en mujeres jóvenes. Ambas patologías son difíciles de diagnosticar debido a que sus síntomas son muy similares a otras enfermedades, sin embargo, también pueden ser un diagnóstico diferencial entre sí. Síntomas como hipermenorrea, infertilidad, dolor y anemia son comunes en estos trastornos, afectando la calidad de vida de las mujeres física y emocionalmente. **Consideraciones finales:** La miomatosis y la adenomiosis uterina tienen numerosas etiologías que aún no han sido bien difundidas, además, es necesario buscar un diagnóstico rápido, eficaz y concluyente para realizar el tratamiento adecuado para mejorar la vida de las mujeres que padecen estas enfermedades. La rápida identificación de la enfermedad y tratamiento tiene el beneficio de evitar traumas, medicamentos y procedimientos quirúrgicos innecesarios que ocurren cuando no hay un diagnóstico correcto.

Palabras clave: Adenomiosis uterina, miomatosis uterina, Sangrado uterino anormal.

INTRODUÇÃO

Os sangramentos uterinos anormais correspondem a um grupo de doenças que provocam sangramentos provenientes do corpo uterino, com anormalidade na regularidade, no volume, na frequência ou na duração do sangramento em mulheres que não estão grávidas e em sua maioria são causados por pólipos, adenomiose, leiomioma uterino, malignidade, coagulopatia, alterações ovarianas e alterações endometriais como a atrofia endometrial que ocorre nas mulheres pós menopausa MACHADO L, et al., 2022). Esses sangramentos estão entre as principais queixas ginecológicas, afetando todas as idades. Ademais, afetam diretamente as mulheres tanto fisicamente, quanto emocionalmente, piorando sua qualidade de vida. Dependendo da etiologia, o tratamento desses sangramentos pode ser cirúrgico ou medicamentoso, objetivando a diminuição da hipermenorrea, assim como a melhora da qualidade das pacientes (MAIA CP, et al., 2021; BENNETI-PINTO CL, 2017).

Esse grupo de doenças envolve inúmeras doenças, todavia as que irão fazer parte do estudo apresentado são Adenomiose e a Miomatose Uterina, as quais se caracterizam por sintomas como hipermenorrea, infertilidade, dor, anemia, entre outros (GIULIANE E, et al., 2020; ABBOTT JA, et al., 2016). Tanto a adenomiose quanto a miomatose uterina se desenvolvem na vida adulta, sendo mais propensas a desenvolver a doença na faixa reprodutiva entre 40 a 50 anos. Entretanto, a incidência e gravidade de ambas as doenças estão aumentando em mulheres com menos de 40 anos devido ao fato do estímulo hormonal que está maior nessa parte da população em questão (DASON ES, et al., 2021).

Pacientes que possuem sangramento uterino anormal frequentemente apresentam comprometimento da qualidade de vida diária devido a inúmeros fatores, dentre eles estão os altos custos com as medicações, internações e procedimentos cirúrgicos. Além disso, o desconforto, possíveis dores e a limitação das atividades rotineiras e repercussões fisiológicas o que leva a paciente procurar o médico (MAIA CP, et al., 2021). A adenomiose uterina é uma causa de sangramento anormal uterino a qual não possui uma etiologia muito bem esclarecida, apesar de nos dias de hoje existirem novos estudos sobre a sua fisiopatologia e essa

condição pode ser resultado de traumas no útero devido a cirurgias ginecológicas, por exemplo. É uma doença rara na qual o endométrio (tecido que reveste a cavidade uterina) cresce de forma anormal no músculo do útero, ou seja, no miométrio, causando grande irritação do mesmo. A miomatose uterina ou mioma uterino, são tumores benignos que surgem a partir da musculatura uterina, podendo ser localizados na parte interna ou externa do útero (GIULIANI E, et al., 2020).

Ambas as doenças são causas de sangramentos uterinos anormais, tendo como semelhantes os sintomas como a hipermenorreia e a dispareunia, podendo ser diagnóstico diferencial uma da outra, dificultando um diagnóstico correto e preciso. Entretanto, possuem como diferencial a fisiopatologia, já que a adenomiose é decorrente de um espessamento endometrial e os miomas são tumores benignos formados por tecido muscular (MACHADO L, 2022; GIULIANI E, et al., 2020).

Devido a isso, há uma grande importância de uma abordagem clínica e imagiologia integrada, com o intuito de identificar corretamente qual doença está acometendo a paciente, já que a adenomiose costuma ser subdiagnosticada, além do fato de apresentarem tratamento totalmente distintos e de grande impacto na vida da mulher (CHAPRON C, et al., 2020).

Nesse contexto, o estudo dos sangramentos uterinos anormais torna-se essencial a fim de propiciar um rápido diagnóstico e tratamento adequado de modo a melhorar a qualidade de vida das pacientes acometidas, ademais um dos maiores intuítos é evitar a dificuldade de subdiagnóstico com já dito anteriormente. O objetivo do estudo foi analisar as características da Adenomiose Uterina e da Miomatose Uterina.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Adenomiose Uterina

A adenomiose uterina é uma condição uterina comum que provoca um sangramento uterino anormal, caracterizada pela migração de glândulas endometriais e estroma para o miométrio (LACHETA J, et al., 2019). De acordo com estudos, tem uma incidência maior em mulheres de 41 a 45 anos, entretanto, tem sido frequentemente diagnosticada em mulheres na faixa dos 20 e 30 anos, com alguns casos descobertos na adolescência devido a evolução no quesito do diagnóstico da enfermidade estudada e apresenta fatores de risco como negras, idade e cirurgia prévia ginecológica, a respeito da incidência da doença ela é entre 2 a 10 mulheres com menos de 40 anos e entre 8 a dez mulheres com mais de 40 anos (YU O, et al., 2020; CUNNINGHAM RK, et al., 2018).

Sua etiologia ainda não está muito bem esclarecida, porém, várias teorias abordam como essa doença se desenvolve no organismo da mulher. Dentre essas teorias, há a hipótese de um aumento da invasão do endométrio no miométrio, sendo essa a mais defendida nos dias de hoje. Há também estudos que defendem que a adenomiose é uma metaplasia de células-tronco que se fizeram presente no miométrio. Outros estudiosos acreditam que ela ocorra pelo desenvolvimento uterino anormal em resposta a modificações genéticas e epigenéticas (ZHAI J, et al., 2020).

Sua apresentação clínica é variável e seus sintomas não são patognomônicos (HABIBA M, et al., 2021). Devido a isso, as mulheres poderão ser assintomáticas ou ter sintomas diversos que podem se mimetizar com outras doenças. Os sintomas variam, podendo haver sangramentos uterinos anormais, dismenorreia, menorragia, dispareunia e infertilidade (VANNUCCINI S, et al., 2019). No que se diz respeito da histologia da doença, a adenomiose cursa com glândulas endometriais e estroma dentro da camada miometrial do útero, sendo muitas vezes visto com hiperplasia e hipertrofia endometrial, assim hoje em dia o diagnóstico é feito de forma menos invasiva do que era antigamente (OLIVEIRA E, et al., 2022).

Sobre a fisiopatologia da adenomiose, com os recentes estudos pode-se observar algumas alterações que sugerem o aparecimento da patologia e a sua grande associação com a endometriose e é distinta da fisiopatologia da miomatose uterina. Foi observado que mutações gerando a ativação do gene KRAS incentiva algumas vias específicas para elevar a sobrevivência e multiplicação células, além da resistência desse endométrio ectópico a progesterona e isso mostra o papel chave dessa alteração genética para o

desenvolvimento e perpetuação da adenomiose. Ademais, houve a identificação de que a patologia é altamente dependente do hormônio estrogênio e de ciclos menstruais regulares. Outra mutação identificada foi a expressão genica aberrante fazendo parte tanto da fisiologia da endometriose quanto da adenomiose, pois isso favorece ao aumento da produção do estradiol, processo inflamatório mediado por um receptor de estrogênio beta e diminuição dos receptores de progesterona (BULUN S, et al., 2021).

O diagnóstico da adenomiose é de extrema complexidade devido a doença estar geralmente coexistente com outras comorbidades, como os miomas uterinos e apresenta um diagnóstico diferencial importante que é a endometriose (CHAPRON C, et al., 2020). Devido a isso, atualmente, o diagnóstico da adenomiose é realizado através de exames de imagem, juntamente com os dados clínicos citados pela paciente. O exame de imagem pode ser feito tanto através da ultrassonografia transvaginal quanto através da ressonância magnética, tendo as duas o mesmo grau de acurácia. No entanto, da mesma forma o diagnóstico não é elucidado de maneira rápida e precisa, sendo muitas vezes subdiagnosticada, o que ainda gera um grande desafio a respeito da doença (DASON ES, et al., 2021; O'SHEA A, et al., 2020).

Não há um consenso geral quanto ao seu tratamento, podendo ser tanto cirúrgico quanto hormonal, ficando a critério do médico e da paciente para fazer uma melhor escolha, principalmente para aqueles que ainda possuem o desejo de engravidar. Antigamente, a histerectomia era o único tratamento definitivo para a doença, entretanto, com o aumento do número de diagnóstico de mulheres jovens com a doença, estudos mostram que o controle hormonal tem mostrado excelentes resultados para o controle da doença (LACHETA J, et al., 2019; SHARARA FI, et al., 2021).

A escolha do tratamento é individualizada, devendo levar em consideração a clínica e o desejo da paciente. O Dispositivo Intrauterino (DIU) tem se mostrado muito eficaz como uma alternativa a histerectomia para aquelas pacientes que desejam uma gestação futura. Ele faz um controle da dismenorreia, menorragia e dor pélvica causadas pela adenomiose, além de promover uma decidualização e atrofia do endométrio e regulando a produção de estrogênio e é uma grande ferramenta no tratamento da patologia em questão (BENETTI-PINTO CL, et al., 2019; SHARARA FI, et al., 2021).

O tratamento definitivo e com alta eficácia e resolução do problema ainda permanece sendo a histerectomia, que hoje é escolhida quando as alternativas mais conservadoras não tiveram sucesso ou quando a mulher não possui mais o desejo de engravidar (OLIVEIRA MAP, et al., 2018).

Miomatose Uterina

A miomatose uterina, também chamada de leiomioma uterino é um tumor de caráter benigno, gerado por fibras musculares lisas associadas com tecido conectivo. Podem ser classificados, de acordo com sua localização no útero, como corporais, os quais ocorrem 98% dos casos, ou chamados cervicais. Os corporais podem ser subdivididos em subserosos, intramurais e submucosos. Uma ocasião menos comum é o desprendimento do mioma submucoso pediculado que pode ser eliminado pelo colo do útero, assim chamado de mioma parido. Existem ainda os miomas parasitas, em que surge uma dissociação e perdem o contato com o útero e o seu fluxo sanguíneo é mantido por outros órgãos. Devido a presença de ser um tumor hormoniodependente a incidência é de 80% em mulheres férteis (ISLAM MS, et al., 2018).

Os miomas podem sofrer alterações degenerativas ao longo do tempo, classificadas como: hialina, gordurosa, hemorrágica, cística, necrobiose asséptica e calcificação. A degeneração rubra ou vermelha, também chamada de necrobiose asséptica corresponde ao infarto hemorrágico do leiomioma e pode ser mais comumente observada na gravidez e puerpério, mimetizando um quadro clínico de abdome agudo, na vigência de pílula anticoncepcional ou de análogos do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) (BOSTWICK DG, et al., 2021).

A idade é o principal fator de risco, ocorrendo mais entre 35 e 50 anos e a involução dos miomas após a menopausa, seja natural, cirúrgica ou pela quimioterapia. A raça também é um importante fator predisponente, observando-se risco relativo maior em mulheres negras em relação às caucasianas. A história familiar positiva para a patologia aumentam o risco para mulheres desenvolverem o tumor, principalmente se apresentar

familiar de primeiro grau com a enfermidade. O sobrepeso e obesidade aumenta a incidência de mioma em 20% a cada 10 kg de ganho ponderal. Dos fatores de proteção, podemos citar a multiparidade, com diminuição do risco de evoluir com mioma a cada gestação, reduzindo-se após gestações, o uso de anticoncepcional oral combinado, que reduz em 17% o risco de mioma a cada cinco anos de uso e o tabagismo, que gera um hipoestrogenismo, diminuindo em 18% o risco de mioma com o uso de 10 cigarros por dia (PAVONE D, et al., 2018).

Mutações somáticas no miométrio levam o descontrole do crescimento celular, resultando em um novo fenótipo. A transformação neoplásica e o crescimento tumoral são graduais e progressivos e os nódulos em um mesmo útero têm origem monoclonal independente, ou seja, advém de uma mutação numa única célula, que após consecutivas duplicações constituem tumores (CÂMARA F, et al., 2021). Cabe salientar o fato de que apenas a mutação de apenas uma células do tecido muscular liso do miométrio já é capaz de gerar o tumor, apesar de ainda não ser totalmente elucidada, atualmente existem evidências de mudanças da via de sinalização são de extrema importância para o desenvolvimento da enfermidade em questão, pois a via Wnt/beta catenina é responsável por gerar mutações do gene MED12 o qual favorece a diferenciação de células tronco recrutadas para ocorrer a perpetuação da gênese do tumor, além da comprovação a respeito da ativação da beta catenina levando a hiperplasia do endométrio, devido a esse fato novas terapias com inibidores da beta catenina estão sendo estudados na inibição da proliferação das células da miomatose uterina (SABEH M, et al., 2021).

Já foi evidenciado que o estrogênio é o principal hormônio que determina o crescimento tumoral, especialmente o estradiol, que parece agir diretamente sobre a proliferação celular dos miomas ou mediado pelo fator de crescimento epidermóide e o fator de crescimento endotelial. De forma similar ao estrogênio, há uma maior expressão dos receptores de progesterona no tecido tumoral, em comparação ao miométrio adjacente. Existem evidências de que a progesterona estimula o crescimento celular e inibe a apoptose, através do aumento da expressão da proteína bcl-2 e diminuição do fator de necrose tumoral alfa, associado a isso antígenos que tem sua expressão vinculados à presença da progesterona e estão aumentados no leiomioma são o PCNA e Ki-67, favorecendo ao desenvolvimento da patologia (FILHO A, et al., 2019). Sendo assim, o mioma é um tumor hormoniodependente e que normalmente regridem na menopausa e raramente evoluem com uma degeneração evoluindo para câncer uterino, em que apesar de ocorrer, o câncer de origem miomatosa é raro.

A sintomatologia varia de acordo com a localização do tumor, em que os submucosos e intramurais podem causar sangramento uterino anormal, dismenorrea, anemia ferropriva, infertilidade, além do fato de poder gerar complicações durante a gravidez caso a mulher consiga engravidar como: parto prematuro, placenta previa e rotura uterina. Os do tipo subseroso geram sintomas compressivos ao redor do útero podendo levar a dor pélvica, constipação, incontinência urinária, dispareunia ou constipação e não geram sangramento uterino anormal, como ocorre nos outros tipos e fazem diagnostico diferencial com a adenomiose (LEWIS T, et al., 2018).

A forma pela qual a doença é diagnosticada é com a presença da correlação clínica associado a presença de irregularidade ou aumento da forma uterina no toque bimanual, porém, o exame físico pode vir sem alterações, sendo necessário algum exame de imagem, como a ultrassonografia transvaginal, para elucidação diagnóstica, pois os miomas que geralmente cursam com alteração da morfologia uterina e assim sendo detectado no exame físico através do toque bimanual são os subserosos, sendo os submucosos e miometriais necessitando de exames complementares para uma melhor visualização (MUNRO M, et al., 2019).

A respeito do tratamento, apesar de existir recentemente o tratamento farmacológico, ainda não existe comprovação científica sobre o sucesso dessa terapia, assim a cirurgia ainda hoje é o tratamento definitivo e só é feita para os casos sintomáticos, sendo os assintomáticos e para as pacientes que ainda desejam engravidar o tratamento menos invasivo é o mais utilizado. A cirurgia hoje ainda mais utilizada é a histerectomia, apesar de recentemente existir métodos menos invasivos e utilizados nas pacientes com objetivo de manter a fertilidade e dentre esses meios temos a miomectomia histeroscópica, criomiólise, embolização da artéria uterina os quais conseguem resolver os miomas submucosos, todavia a miomectomia

apresenta um risco de recorrência de 11%, além de informações mais precisas a respeito dessas terapias carecem de conteúdo bibliográfico. Os outros subtipos do tumor só se resolvem com a histerectomia quando apresentando qualquer tipo de manifestação clínica (LEWIS TD, et al., 2018).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A adenomiose e a miomatose uterina são condições que acometem principalmente mulheres na idade fértil, sendo atualmente diagnosticadas em mulheres cada vez mais jovens. O mioma é um tumor estrogênio dependente, sendo a adenomiose também altamente responsiva ao estrogênio, podendo ambas as causas levar ao sangramento uterino anormal, sendo de extrema importância o conhecimento dessas patologias para um correto e eficaz diagnóstico. Além disso, por apresentarem uma sintomatologia muito semelhante, cabe relacionar o histórico da paciente com exames complementares, principalmente, para a miomatose uterina que pode levar a graves complicações como prematuridade, abortamento e câncer de útero. Logo, cabe salientar a necessidade de maiores pesquisas sobre o tratamento adequado, pois muito carece as informações sobre qual terapia é a melhor para o tratamento definitivo e o fato de que são doenças de grande impacto na saúde física e emocional da mulher.

REFERÊNCIAS

1. ABBOTT JA. Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding - Pathogenesis, diagnosis, and management. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*, 2017; 40: 68-81.
2. BENETTI-PINTO CL, et al. Abnormal Uterine Bleeding. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia [online]*, 2017; 39(07): 358-368.
3. BENETTI-PINTO CL, et al. Pharmacological Treatment for Symptomatic Adenomyosis: A Systematic Review. *Rev Bras Ginecol Obstet.*, 2019; 41(9): 564-574.
4. BOSTWICK DG, et al. Prostatic stromal proliferations: a review. *Pathology*, 2021; 53(1): 12-25.
5. BUGGIO L, et al. Adenomyosis: Impact on Fertility and Obstetric Outcomes. *Reprod Sci.*, 2021; 28(11): 3081-3084.
6. BULUN SE, et al. Adenomyosis pathogenesis: insights from next-generation sequencing. *Hum Reprod Update*, 2021; 27(6): 1086-1097.
7. CÂMARA, F, et al. Principais causas ginecológicas de dor pélvica aguda em mulheres. *Revista Feminina*, 2021; 49(2): 115-120.
8. CHAPRON C, et al. Diagnosing adenomyosis: an integrated clinical and imaging approach. *Hum Reprod Update*, 2020; 26(3): 392-411.
9. CONWAY F, et al. Ulipristal acetate therapy increases ultrasound features of adenomyosis: a good treatment given in an erroneous diagnosis of uterine fibroids. *Gynecol Endocrinol.*, 2019; 35(3): 207-210.
10. CUNNINGHAM RK, et al. Adenomyosis: A Sonographic Diagnosis. *Radiographics*, 2018; 38(5): 1576-1589.
11. DASON ES, et al. Diagnosis and treatment of adenomyosis. *CMAJ*, 2021; 193(7): E242.
12. FILHO A, et al. Evaluation of KI-67 expression in uterine leiomyoma and in healthy myometrium: a pilot stud. *Rev. Assoc. Med. Bras*, 2019; 65(12).
13. GIULIANI E, et al. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet.*, 2020; 149(1): 3-9.
14. HABIBA M, et al. Classifying Adenomyosis: Progress and Challenges. *Int J Environ Res Public Health*, 2021; 18(23): 12386.
15. ISLAM MS, et al. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. *Hum Reprod Update*, 2018; 24(1): 59-85.
16. LACHETA J, et al. Uterine adenomyosis: pathogenesis, diagnostics, symptomatology and treatment. *Ceska Gynecol.*, 2019; 84(3): 240-246.
17. LEWIS TD, et al. A Comprehensive Review of the Pharmacologic Management of Uterine Leiomyoma. *Biomed Res Int.*, 2018: 2414609.

18. MAIA CP, et al. Sangramento uterino anormal e o impacto na qualidade de vida de mulheres atendidas em unidade especializada do Amazonas. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2021; 13(5): e7364.
19. MOAWAD G, et al. Adenomyosis and infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2022; 39(5): 1027-1031.
20. MUNRO MG. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity. *Fertil Steril.* 2019; 111(4): 629-640.
21. OLIVEIRA MAP, et al. Surgery in adenomyosis. *Arch Gynecol Obstet.*, 2018; n297(3): 581-589.
22. OLIVEIRA E, et al. The use of surgical hysteroscopy as an auxiliary method in the diagnosis of adenomyosis. Is it possible? *Research, Society and Development*, 2022; 11(10): e164111032369.
23. O'SHEA A, et al. Imaging Diagnosis of Adenomyosis. *Semin Reprod Med.*, 2020; 38(2-03): 119-128.
24. PAVONE D, et al. Epidemiology and Risk Factors of Uterine Fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*, 2018; 46: 3-11.
25. EL SABEH M, Saha SK, Afrin S, Islam MS, Borahay MA. Wnt/ β -catenin signaling pathway in uterine leiomyoma: role in tumor biology and targeting opportunities. *Mol Cell Biochem.*, 2021; 476(9): 3513-3536.
26. SHARARA FI, et al. Current and Prospective Treatment of Adenomyosis. *J Clin Med.*, 2021;10(15): 3410.
27. UPSON K, et al. Epidemiology of Adenomyosis. *Semin Reprod Med.*, 2020; 38(2-03): 89-107.
28. VAN DEN BOSCH T, et al. Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: State of the art. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*, 2018; 51: 16-24.
29. VANNUCCINI S, et al. Recent advances in understanding and managing adenomyosis. *F1000Res.*, 2019; 8: F1000.
30. YU O, et al. Adenomyosis incidence, prevalence and treatment: United States population-based study 2006-2015. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223(1): 94.e1-94.e10.
31. ZHAI J, et al. Adenomyosis: Mechanisms and Pathogenesis. *Semin Reprod Med.*, 2020; 38(2-03): 129-143.